



Inspection générale
des affaires sociales

Complications graves en chimiothérapie au CHU de Nantes

Note Premières constatations

Établi par

Hamid SIAHMED

Pr Daniel NIZRI

Dr Marie-Ange DESAILLY-CHANSON

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

- Novembre 2016 -

2016-145N

Sommaire

NOTE	5
1 LE CONTEXTE DE LA MISSION ET LA METHODE DE TRAVAIL	5
2 LYMPHOME AGRESSIFS, EPIDEMIOLOGIE, FACTEURS PRONOSTIQUES, TRAITEMENTS ET RESULTATS.....	5
2.1 Epidémiologie	5
2.2 Facteurs pronostiques	6
2.3 Traitements	6
2.4 Résultats	8
3 DESCRIPTION DES CAS.....	8
4 LA METHODE UTILISEE	9
5 LES PREMIERS CONSTATS	9
5.1 Les antécédents des 5 patients.....	10
5.2 Les médicaments utilisés.....	10
5.3 La prescription	11
5.4 La préparation	11
5.5 L'administration	12
5.6 La surveillance et la prise en charge.....	12
5.7 Le signalement et les mesures prises par l'établissement.....	12
6 LES PREMIERES CONSTATATIONS	15
6.1 Une gestion professionnelle des suites des EIGà souligner à plusieurs égards	15
6.2 Une absence de causes apparentes à ce stade des investigations de la mission	15
7 QUELQUES PISTES A TRAVAILLER.....	16
LETTRE DE MISSION.....	17
LISTE DES PERSONNES RENCONTREES.....	19

NOTE

1 LE CONTEXTE DE LA MISSION ET LA METHODE DE TRAVAIL

- [1] Des complications graves successives sont survenues à compter du 4 novembre 2016 pour quatre patients porteurs de lymphome pris en charge dans le service d'hématologie adulte du CHU de NANTES, dans les suites d'un protocole de chimiothérapie pré autogreffe type BEAC¹. Trois de ces patients sont décédés en réanimation les 10,12 et 13 novembre 2016 d'une atteinte cardiaque et un autre a été admis en réanimation, présentant les mêmes troubles cardiaques. Par principe de précaution, le 5^{ème} patient ne présentant aucun signe clinique particulier a été placé sous surveillance en réanimation.
- [2] Le signalement de ces événements indésirables graves (EIG) a été effectué auprès de l'ARS le mercredi 16 novembre 2016 en fin de journée. Le ministère a été informé le lendemain matin.
- [3] Le caractère groupé et inhabituel de ces cas de complications et les causalités non identifiées ont conduit la Ministre des affaires sociales et de la santé à diligenter deux inspections le jeudi 17 novembre. L'une a été confiée à l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) et l'autre à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).
- [4] Le CHU a émis un signalement au Procureur de la République de Nantes au titre de l'article 40 du code de procédure pénale (CCP). Ce magistrat s'est dessaisi au profit du pôle de santé publique du Parquet Paris qui a diligenté une enquête préliminaire conduite par l'antenne de la police judiciaire de Nantes.
- [5] L'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) a été saisie en urgence le 17 novembre 2016 par la Ministre des affaires sociales et de la santé afin "*d'identifier les causes précises de ces complications graves et des décès, ainsi que sur l'organisation, les moyens et les conditions de réalisation de ces chimiothérapies*".
- [6] La Ministre a souhaité pouvoir disposer de premières conclusions sous 7 jours, à compter du 17 novembre et d'un rapport final pour la fin du mois de décembre 2016.
- [7] Le Dr Marie-Ange DESAILLY-CHANSON, le Pr Daniel NIZRI et Hamid SIAHMED, inspecteurs généraux des affaires sociales, ont été chargés de cette mission le 17 novembre 2016 par le chef de l'IGAS.

2 LYMPHOME AGRESSIFS, EPIDEMIOLOGIE, FACTEURS PRONOSTIQUES, TRAITEMENTS ET RESULTATS

2.1 Epidémiologie

- [8] Les lymphomes malins constituent un groupe de cancers du tissu lymphoïde, ganglionnaire ou extra ganglionnaire, lié à la transformation néoplasique d'une cellule lymphocytaire. Cet ensemble constitue le plus grand groupe des hémopathies malignes, les plus fréquentes et environ 5% des cancers de l'adulte. On y distingue classiquement le lymphome de Hodgkin (MDH) et les lymphomes non hodgkiniens (LNH).
- [9] Cette pathologie dont l'incidence annuelle globale, multipliée par 2 en 25 ans, est estimée aujourd'hui à 10 nouveaux cas pour 100 000 habitants. Plus fréquente chez l'homme (60%) que chez la femme (40%), elle est le 6^{ème} cancer en termes d'incidence pour les deux sexes.

¹ BEAC : BCNU, etoposide, aracytine et cyclophosphamide.

- [10] Si certaines caractéristiques géographiques (pays de l'ouest de l'Afrique et de la péninsule indochinoise) et épidémiologiques, dont l'association avec des traitements immunosuppresseurs, avec des infections virales (HIV, VHC) ou bactériennes au niveau des muqueuses digestives, avec des pathologies auto-immunes permettent de développer la recherche fondamentale sur les mécanismes de la cancérogénèse des cellules lymphoïdes, tous ces cas ne représentent qu'une minorité de patients atteints de lymphomes malins et pour leur grande majorité, aucun facteur favorisant et aucune étiologie ne sont pour l'instant retrouvés.

2.2 Facteurs pronostiques

- [11] Les facteurs pronostiques permettent de regrouper les patients ayant des pronostics voisins et d'adapter les traitements aux risques encourus par le malade.
- [12] Quels que soient les signes d'appel cliniques, (altération de l'état général, asthénie, amaigrissement, fièvre), la présence d'adénopathies (superficielles, uniques ou multiples, superficielle ou profondes), d'atteintes d'autres organes hématopoïétiques (rate, moelle osseuse) ou viscérales (peau, anneau de Waldeyer, appareil digestif, poumons, encéphale et méninges, os), le diagnostic repose sur l'étude histologique du tissu tumoral (étude standard, immunologique, immunohistochimique, de biologie moléculaire et cytogénétique).
- [13] Cette étude histologique permet la classification du lymphome selon l'aspect morphologique du ganglion envahi (infiltration diffuse ou nodulaire), de l'aspect cytologique des cellules tumorales (grandes ou petites cellules), du phénotype immunologique des cellules tumorales (B ou T) et de préciser des données complémentaires issues des études cytogénétiques ou génétiques.
- [14] Le bilan d'extension lésionnel (clinique et radiologique) permet de préciser la classification en stade de l'affection (du stade I au stade IV en fonction du nombre et de la localisation des atteintes ganglionnaires et/ou viscérales).
- [15] La première distinction pronostique est établie en fonction des types histologiques et identifie les lymphomes de haut grade, dits agressifs qui sont généralement curables des lymphomes dits de faible grade ou indolents qui ne le sont pas.
- [16] Les 5 patients constituant la cohorte concernée par les EIG survenus dans le service d'hématologie du CHU de Nantes présentaient tous des lymphomes dits agressifs, pour 3 cas un lymphome B diffus à grandes cellules (35 à 40% des LNH) et pour 2 cas, un lymphome B à petites cellules (20 à 30% des LNH) dans la variété dite à cellules du manteau (<10% des LNH) dont le pronostic est particulièrement sombre en dépit d'une présentation initiale souvent peu inquiétante. Il s'agit principalement de lymphome B diffus à grandes cellules.
- [17] La deuxième distinction pour les lymphomes de haut grade en termes d'aggravation pronostique associe tout d'abord le taux de LDH, l'état général du patient, le stade III ou IV, l'âge supérieur à 60 ans et la présence de plus d'une localisation extra ganglionnaire puis l'existence d'une anémie, l'élévation de la bêta2-micro globuline, de la baisse de l'albumine, de la présence d'une masse tumorale supérieure à 10 cm et d'une atteinte médullaire.

2.3 Traitements

- [18] Les lymphomes agressifs ont vu leur pronostic considérablement amélioré depuis les années 2000 par l'utilisation de chimiothérapies intensives et d'anticorps monoclonaux.
- [19] Les protocoles actuels comprennent toujours une anthracycline (doxorubicine) et un alkylant (cyclophosphamide) associés en général à un alcaloïde (vincristine), à des corticoïdes (prednisone) et à un anticorps monoclonal (Rituximab) systématiquement pour les LNH B.

- [20] A Nantes, ce fut le traitement reçu en première intention au moment du diagnostic initial par 4 patients (R-CHOP).
- [21] Chez les patients jeunes pour lesquels la rémission complète n'a pas été obtenue (2 patients à Nantes), pour les patients en rechute sous réserve d'éligibilité (2 patients) et en première intention pour les patients dont les facteurs pronostique sont très mauvais (1 patient) une intensification avec autogreffe de cellules souches peut être proposée.
- [22] L'un des conditionnements utilisés pour l'intensification depuis les années 90 est le protocole BEAC associant carmustine, etoposide, cytarabine, cyclophosphamide et mesna décrit en 1995 selon un schéma d'administration toujours utilisé². Dans cette publication 1 seul patient sur les 49 ayant bénéficié de ce protocole est décédé de cardiotoxicité au 83^{ème} jour.
- [23] Mais une publication de 1981³ relate les complications cardiaques constatées après utilisation de cyclophosphamide à fortes doses (45 mg/kg/J/4J soit 180mg/kg soit pour un patient de 70kg une dose totale de 12 600mg) chez 32 patients n'ayant pas reçu antérieurement de traitement comportant une anthracycline. Pour mémoire, 1 patient de la cohorte du service d'hématologie du CHU de Nantes pesait 71kg et a reçu 10 144mg de cyclophosphamide.
- 29 des 32 patients concernés ont présenté à l'ECG des diminutions d'amplitude du QRS et des diminutions de la fraction d'éjection systolique ;
 - 9 patients ont présenté des défaillances cardiaques dans les 3 semaines suivant l'injection du cyclophosphamide et 6 d'entre eux ont présenté une tamponnade imposant une intervention chirurgicale ;
 - 6 patients sont décédés de défaillance cardiaque ne répondant pas au traitement dont 5 avaient présenté une tamponnade ;
 - Les examens pathologiques sur le myocarde réalisés au cours des interventions chirurgicales sur le péricarde ou au cours des 4 autopsies retrouvent un épanchement péricardique (3), une dilatation des cavités droites (4), et gauches (2), la présence d'œdème (4), de microthrombus (4) et de nécrose myocardique (4).
- [24] Le conditionnement BEAC est toujours un des protocoles utilisés pour les intensifications avant greffe de cellules souches dans le monde en dépit de la cardiotoxicité et de la toxicité muqueuse en particulier au niveau de la sphère ORL et de la vessie.
- [25] Depuis plus de 10 ans, le conditionnement BEAM est le seul utilisé en France dans les intensifications suivies d'autogreffes sous réserve de disponibilité du melphalan. Ce protocole associe la carmustine, 300mg/m² à J-6, l'etoposide, 200mg/m² de J-5 à J-2, la cytarabine 200mg/m² de J-5 à J-2 et le melphalan 140mg à J-1.
- [26] Ce protocole dont l'efficacité est comparable à celle du protocole BEAC est à l'origine de moins de complication⁴.

² Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-hodgkin's lymphoma ; Thierry Philip and col. New England Journal of Medicine ; Dec.7, 1995.

³ Cardiotoxicity associated with high dose cyclophosphamide therapy ; John S. Gottdiener and col. Arch Intern Med- Vol 141, May 1981.

⁴ Evaluation of BEAM versus BEAC High-dose chemotherapy in autologous stem celltransplantation : a single center experience ; Zahra Mahmoudjafari and col. Biol Blood Marrow Transplant 22 (2016) S19-S481.

2.4 Résultats

- [27] Dans les lymphomes agressifs la chimiothérapie de première intention permet d'obtenir des taux de rémission complète de 70 à 80% et un taux de survie à 5 ans de près de 65% (75 à 85% pour les jeunes, 50 à 60% après 60 ans).
- [28] En cas de rechute, l'intensification avec autogreffe de cellules souches est un protocole de rattrapage qui permet l'obtention de survie sans récurrence plus prolongée sauf pour les LNH lymphoblastiques, les stades IV osseux et hépatiques, les LNH T réfractaires et les lymphomes du manteau et sous réserve de la morbidité du traitement (sous réserve du retour de l'European society for blood and marrow transplantation - EBMT) évaluée par nos interlocuteurs à 2 à 5% de mortalité.

3 DESCRIPTION DES CAS

- [29] Semaine 45, dans le service d'hématologie conventionnelle du CHU de Nantes, 5 patients sont programmés pour commencer le conditionnement pour autogreffe (indications d'autogreffe validée d'autogreffe en comité des greffes) dans le cadre du traitement de leur lymphome :
- 2 cas de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute :
 - 1 ayant reçu 8+2 R-CHOP⁵ et 3 R-DHAOX⁶ Ibrutinib ;
 - 1 ayant reçu 6 R-CHOP et 4 R-DHAC⁷ ;
 - 1 cas de lymphome diffus à grande cellule B de très haut risque avec un double réarrangement cytogénétique MYC et BCL-2 compte tenu du mauvais pronostic de ce lymphome de haut grade et ayant reçu 6 R-CHOP et du méthothrexate ;
 - 2 cas de lymphome à cellule du manteau en première ligne après :
 - 1 ayant reçu 1 R-CHOP, 1 R-mini-CHOP⁸ et 4 R-DHAC ;
 - 1 ayant reçu 6 R-DHAC.
- [30] Le conditionnement prescrit était un BEAC choisi en remplacement du protocole BEAM. En effet, le CHU de Nantes ne disposait plus d'un nombre suffisant de flacons de melphalan pour initier un traitement et n'avait aucune lisibilité sur les approvisionnements à venir.
- [31] Les conditionnements débutent les 31/10, 01/11, 03/11, 04/11 et 05/11.
- [32] 3 patients, âgés de plus de 60 ans, ont présenté à J5 du protocole des signes cardiaques gauches qui devant leur aggravation ont nécessité un transfert en réanimation pour défaillance cardiaque brutale. Les décès interviendront à J7 (10/11/2016), J8 (12/11/2016) et J13 (13/11/2016). L'autogreffe ne sera pas réalisée pour ces 3 patients.
- [33] 1 patient, âgé de 36 ans, a présenté plus tardivement (J7) une détresse respiratoire et a été également transféré en réanimation pour défaillance cardiaque brutale. Il est sorti de réanimation le 21/11 pour un retour dans le service d'hématologie. Il a été autogreffé à J7.
- [34] 1 patient, âgé de 53 ans, n'a présenté aucun signe de défaillance cardiaque. Il a été autogreffé et placé en surveillance renforcée en réanimation.
- [35] Les 4 patients transférés en réanimation ont présenté des tableaux de myocardite. A ce jour, les résultats bactériologiques et viraux sont négatifs à l'exception du 3^{ème} patient décédé qui a présenté également un choc septique à *E. coli*.

⁵ R-CHOP : Rituximab, Cyclophosphamide, Hydroxy-doxorubicine, Oncovin® et Prednisone.

⁶ R-DHAOX : Rituximab, Dexaméthasone, High-dose Aracytine, Oxaliplatine

⁷ R-DHAC : Rituximab, Dexaméthasone, High-dose Aracytine, Carboplatine.

⁸ R-mini-CHOP = RCHOP avec des dosages moindres pour Cyclophosphamide, Hydroxy-doxorubicine et Oncovin®.

- [36] Une **seule**⁹ autopsie sera réalisée pour le 1^{er} patient décédé. Le compte-rendu d'anatomopathologie conclut à des *lésions de MYOCARDITE AIGÛE à EOSINOPHILES avec épanchement péricardique. L'infiltrat inflammatoire à prédominance de polynucléaires éosinophiles fait évoquer en premier lieu une MYOCARDITE D'HYPERSENSIBILITE (cause immuno-allergique) liée à un antigène non identifié (principe actif d'un médicament ? excipients ? Ou autres...) avant d'envisager d'autres hypothèses (connectivite, virales, autres...)*.
- [37] Enfin, les conditionnements avaient tous été débutés avant l'apparition de la 2^{ème} défaillance cardiaque.

4 LA METHODE UTILISEE

- [38] La mission s'est rendue sur place les 18 et 22 novembre 2016. Elle s'est adjoint les compétences de Xavier CORNIL¹⁰, ANSM et du Dr David JACQ¹¹ de l'ARS des Pays de la Loire.
- [39] La mission a entendu les personnes concernées par la prise en charge des 5 patients ainsi que celles impliquées dans l'analyse menée en interne sur la recherche des causes. La mission s'est également rendue dans le service d'hospitalisation conventionnelle d'hématologie au 4^{ème} étage et à la pharmacie du site de l'Hôtel-Dieu du CHU de Nantes. Tous les documents demandés ont été transmis par le CHU avec une très grande réactivité. Les dossiers médicaux ont été également transmis.
- [40] La mission a fait le choix, compte-tenu des délais impartis, de partir des éléments d'analyse du CHU qui correspondait à l'analyse du processus que la mission souhaitait engager, et d'effectuer un contrôle des actions menées et résultats fournis.
- [41] Les investigations menées par la mission, à ce stade, ont concerné les périodes antérieures à la décompensation cardiaque entraînant le passage en réanimation pour les 4 patients ayant présenté ce tableau clinique. Puis la mission a comparé ces 4 prises en charge à celle réalisée pour le patient sans complication cardiaque dit témoin. La mission a recherché un écart ou des écarts répétés pouvant être à l'origine des 4 événements indésirables graves (EIG).

5 LES PREMIERS CONSTATS

- [42] Le service d'hématologie concerné par la mission est un service qui réalise environ 120/130 autogreffes par an. Il est accrédité JACIE¹² non seulement pour les allogreffes mais également les autogreffes. Il dispose d'un système documentaire avec différentes procédures et modes opératoires concernant l'activité d'autogreffe.
- [43] Il présente actuellement une capacité de 22 chambres seules réparties en 3 secteurs infirmiers de 7 ou 8 lits selon la charge de travail. Il y a un binôme infirmier (IDE)/aide soignant(AS) par secteur matin et soir 7 jours/7. La nuit, il y a 1 IDE par secteur et 1AS pour le service. Enfin, il y a également 1 IDE dit "intermédiaire" en journée la semaine.
- [44] La pharmacie réalise 41 000 préparations pour chimiothérapies par an. Elle est certifiée ISO 9001.

⁹ Les conditions et le contexte dans lesquels sont survenus les deux autres décès n'ont pas permis à l'équipe médicale de formuler les demandes auprès des familles.

¹⁰ Conseiller spécial du directeur de l'inspection, direction de l'inspection.

¹¹ Pharmacien inspecteur de santé publique, direction d'efficacité de l'offre – département offre hospitalière.

¹² Le programme d'accréditation du JACIE (Joint Accreditation Committee EBMT-Euro-ISHAGE - <http://www.jacie.org>) a été établi en 1999 entre l'EBMT (European Blood and Bone Marrow Transplantation) et ISHAGE-Europe (International Society of Hematotherapy and Graft Engineering) avec l'objectif de créer un système standardisé d'accréditation officiel reconnu à travers l'Europe.

5.1 Les antécédents des 5 patients

- [45] Il est relevé que seul le patient témoin n'a pas eu de traitement antérieur de chimiothérapie, alors que les 4 autres patients ont tous reçu de l'anthracycline dans le cadre de protocole R-CHOP ou R-mini-CHOP, traitements qui comprennent également du cyclophosphamide et qui sont des thérapeutiques habituelles dans les lymphomes.
- [46] L'anthracycline est connue pour sa toxicité cardiaque, plutôt à long terme. La dose maximale cumulative ne doit pas dépasser 550mg/m² de surface corporelle¹³
- [47] Les doses d'anthracycline prescrites ont été de 50mg/m² pour les R-CHOP et de 25mg/m² pour le R-mini-CHOP. Les doses cumulées reçues par les 4 patients sont bien inférieures sauf pour 1 patient qui approche la dose maximale :
- 1 patient : 500mg/m²¹⁴, dernière dose reçue le 03/10/2016, ce même patient avait reçu de l'Ibrutinib qui peut donner des fibrillations auriculaires ;
 - 2 patients : 300mg/m², pour l'un dernière dose reçue en décembre 2015 et pour l'autre le 10/10/2016 ;
 - 1 patient : 75mg/m² dernière dose reçue le 07/07/2016.
- [48] Des facteurs de risque cardio-vasculaires sont présents à des degrés divers. Ils sont plus marqués pour le patient ayant reçu 500mg/m² d'anthracycline et de l'Ibrutinib. Toutefois, les tests cardiaques et pulmonaires réalisés pour tous les patients ne posent pas de contre-indications au traitement BEAC.
- [49] Il n'est pas retrouvé de thérapeutiques communes dans les traitements personnels des patients. Ils ont le même traitement habituel dans ce type de pathologie : acyclovir, oracilline¹⁵, bactrim®¹⁶.
- [50] Le centre régional de pharmacovigilance des Pays de la Loire effectue une recherche sur les interactions médicamenteuses possibles. A ce jour rien n'a été détecté.

5.2 Les médicaments utilisés

- [51] Les 5 conditionnements dans le cadre de ces autogreffes ne relèvent pas de protocole de recherche clinique.
- [52] Le protocole BEAC est utilisé depuis les années 95 même si le BEAM lui est préféré par les équipes françaises depuis une dizaine d'années.
- [53] Le protocole utilisé correspond en termes de molécules, doses et modalités d'administration à ce qui est publié dans la littérature et ce qui est pratiqué dans les équipes que la mission a pu interroger¹⁷.
- [54] Les différents lots des molécules du protocole BEAC ont été relevés. La mission n'observe aucun lot qui aurait été administré au 4 patients et pas au patient témoin. L'ANSM effectue actuellement des contrôles de ces produits.
- [55] Les lots ne font pas l'objet de dates de péremption dépassées.

¹³ ANSM : Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques de la Doxorubicine

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>

¹⁴ La dose totale retracée par le CHU est de 1 068,6mg (869,6 avant 2016 et 199 en 2016). Le calcul donne 553,7mg/m² si l'on se réfère à la dernière surface corporelle mais celle-ci ayant pu varier le calcul doit être fait cure par cure.

¹⁵ Sauf 1 patient allergique aux pénicillines, ce n'est pas le patient témoin.

¹⁶ Sauf 1 patient du fait de l'inscription dans un autre protocole, ce n'est pas le patient témoin.

¹⁷ CHU Angers, CHU Grenoble, Pitié Salpêtrière

5.3 La prescription

- [56] Chaque prescription a été réalisée par un senior (praticien hospitalier ou chef de clinique assistant) du service d'hématologie dans le logiciel "Oncolog". L'accès à ce logiciel se fait dans un premier temps avec la carte professionnel de santé puis dans un deuxième temps le logiciel demande un mot de passe personnel. Le dossier médical est "Clinicum" et les prescriptions autres que la chimiothérapie sont réalisées dans un tableau Excel et une feuille de prescription est éditée chaque jour pour les prescriptions à réaliser, permettant la traçabilité de leur réalisation. Cette feuille comporte également un certain nombre de prescriptions anticipées au regard du conditionnement et de ses possibles effets secondaires.
- [57] Le prescripteur saisit le protocole et selon le poids et la taille, les doses sont calculées automatiquement pour chaque administration de médicament ainsi que les modalités (volume, diluant, durée).
- [58] Le logiciel adresse automatiquement la prescription à la pharmacie.
- [59] Toutes prescriptions sont conformes au conditionnement retenu, les calculs de surfaces corporelles et de doses ont été également vérifiés.

5.4 La préparation

- [60] Dans le logiciel de chimiothérapie, un pharmacien senior vérifie et valide la prescription. Il édite et signe le plan d'administration infirmier. Le plan de préparation servant à la reconstitution des produits et 3 étiquettes¹⁸ par patient sont également édités.
- [61] Le secteur dédié aux préparations des chimiothérapies anticancéreuses est constitué par une grande pièce où se trouvent les 3 isolateurs (79, 80, 87), constitués chacun de 2 postes de travail, et de 2 hottes à flux laminaire.
- [62] La cueillette¹⁹, le contrôle de préparation, l'isolateur et le poste sont et tracés. Des contrôles sont réalisés en temps réel au cours du processus de préparation (double contrôle par fabrication de la nature, quantité de médicament transférée dans le contenu final, contrôle de l'étiquetage final).
- [63] La dispensation peut être effectuée en sortie directe de préparation ou après stockage dans l'attente de la venue du service de soins. Elle fait l'objet d'une transcription sur un ordonnancier chronologique dédié à cet effet.
- [64] Le fonctionnement de la zone d'atmosphère contrôlée et des isolateurs fait l'objet de procédures.
- [65] Des contrôles microbiologiques sont réalisés chaque semaine. Ceux du 25/10 et 2/11 sont négatifs pour les 3 isolateurs. Il en est de même pour les prélèvements du 08/11/2016 sauf pour l'isolateur 87 avec identification d'une colonie de staphylocoque coagulase négative sur le manchon gauche (résultats le 18/11/2016), mais une stérilisation prévue a été effectuée dès le 08/11/2016 sur cet isolateur.
- [66] Un tableau des présences des pharmaciens et préparateurs permet d'assurer une présence en continue durant la semaine au sein de l'unité.
- [67] Il n'a pas été observé d'écart au sein de l'UPCO pouvant être à l'origine des 4 EIG.

¹⁸ La 1^{ère} sur la préparation, la 2^{ème} sur l'emballage secondaire et la 3^{ème} pour l'ordonnancier de dispensation.

¹⁹ Collecte des différents produits nécessaires à la préparation.

- [68] Les poches sont remises à un coursier qui les transportent dans l'unité où elles sont réceptionnées par une IDE qui les met dans le réfrigérateur ou à température ambiante selon les conditions de conservation requises. Ces actions sont tracées.

5.5 L'administration

- [69] Le plan d'administration infirmier, précisant le prescripteur et signé par le pharmacien précise pour chaque patient son âge, son poids, sa taille, sa surface corporelle. Il est indiqué pour chaque produit sa voie d'administration, la dose, la date et d'heure d'administration et sa durée. L'IDE ayant vérifié et administré indique son nom et écrit la date et heure de début d'administration. La cytarabine est perfusée au moyen d'une seringue électrique et les autres produits au moyen d'une pompe à perfusion pour lesquels sont paramétrés les débits.
- [70] Aucun accident ou incident de nature à avoir provoqué les 4 EIG n'est noté dans les dossiers infirmiers.
- [71] Les nouvelles IDE du service ont une habilitation de leurs compétences dont celles concernant la préparation, l'administration et la surveillance des chimiothérapies. Cette habilitation est réalisée sur la base d'une grille d'évaluation.

5.6 La surveillance et la prise en charge

- [72] La surveillance est tracée dans le dossier de soins que ce soit le relevé programmé des différentes constantes ou les événements inhabituels.
- [73] Pour les 4 patients ayant présenté des signes de détresse respiratoire, les différents événements sont tracés dans le dossier de soins et dans le dossier médical avant le transfert en réanimation.
- [74] Ces aspects (surveillance, détection, prise en charge) n'appellent pas d'observations de la part de la mission.

5.7 Le signalement et les mesures prises par l'établissement

- [75] Le centre régional de pharmacovigilance de NANTES (CRPV) a procédé dès le 10 novembre 2016 à 17h55 au premier signalement à l'ANSM (direction de la surveillance) suite à 4 cas de toxicité cardio-pulmonaire constatés et au 1^{er} décès rapporté par le service d'hématologie.
- [76] Ce signalement a été suivi d'une saisie à 18h09 du 1^{er} cas de décès dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), avec enregistrement automatique au niveau de la plateforme de réception des signalements de l'ANSM. Ce signalement fait suite à la réception d'une déclaration d'EIG le jeudi 10 novembre à 12h30, en provenance de l'unité de pharmacie clinique oncologique (UPCO) sur le logiciel NORMEA. Les deux autres déclarations d'EIG effectuées par l'UPCO à 19h55 et à 20h12 le même jour, n'ont pu être prises en compte par le CRPV que le 14 novembre à 8 heures.
- [77] La décision du 1^{er} signalement du CRPV est liée à la survenue d'un fait inhabituel lié au protocole BEAC, susceptible de compromettre la sécurité des patients impliqués. En conséquence, il convenait de déclarer sans délai ce fait à l'ANSM. Le CRPV a donc fait une application correcte de la réglementation en cas d'évènement grave²⁰ inattendu potentiellement lié au protocole BEAC.

²⁰ "Constitue un événement indésirable associé aux soins tout incident préjudiciable un patient hospitalisé survenu lors de la réalisation d'un acte de prévention, d'une investigation ou d'un traitement" : définition de l'Evènement Indésirable Associé aux Soins (EIAS) extraite du Décret du 12/11/2010 relatif la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé (Article R.6111-1 CSP).

- [78] Parallèlement ce même jour, le CRPV informait le réseau des CRPV des suites de l'administration du protocole BEAC en interrogeant les centres sur d'éventuels cas similaires en leur sein.
- [79] La gravité de ces cas a conduit dès le samedi 12 novembre 2016 à un entretien téléphonique entre le Chef de service d'hématologie et le Directeur général du CHU, avec confirmation par mail intervenue le même jour à 13h10 :
- Du changement provisoire du conditionnement avant l'autogreffe en remplaçant le conditionnement BEAM suite à une rupture de stock de melphalan par un conditionnement BEAC, validé au plan international et reconnu comme efficace dans les autogreffes de lymphome ;
 - Du décès de 2 patients en réanimation pour des complications cardiaques aiguës très précocement dans le conditionnement, et du transfert de deux autres en réanimation avec des tableaux graves d'insuffisance cardiaque.
- [80] Ce mail annonce qu'une autopsie venait d'être réalisée sur un des patients et un rapport sur l'ensemble des cas sera adressé au Directeur général dès les jours suivants.
- [81] Le Directeur général confirme à 15h37 la nécessité d'une communication parfaitement transparente avec les autorités de tutelle locales et nationales et cette même ligne directrice vis à vis des patients et de leurs familles. Il charge la directrice du pôle patient, attractivité, communication et qualité, du suivi du dossier et de l'analyse préalable de l'ensemble des éléments de ce dossier avant transmission aux autorités avant la fin de la semaine suivante.
- [82] Cette directrice indique par mail, à 16h05 au chef de service d'hématologie que le coordonnateur de la gestion des risques et la directrice de la qualité, des risques et de l'évaluation envisageront avec lui, dès le 14 novembre, les déclarations à réaliser et autres actions à mettre en œuvre.
- [83] Une réunion de service d'hématologie a lieu le lundi 14 novembre suivie d'une réunion avec les médecins réanimateurs. Cette réunion a posé notamment les principes suivants :
- L'arrêt de l'utilisation du BEAC pour tout nouveau conditionnement d'autogreffe de lymphome ;
 - La vérification des produits de chimiothérapie et le plan d'administration des traitements ;
 - La transparence totale sur ce dossier ;
 - La rédaction d'un rapport dès le début de la semaine qui sera transmis à l'ARS ;
 - La communication avec les familles concernées par des médecins seniors ;
 - La nécessité d'expliquer et de rassurer les personnels.
- [84] Une réunion de coordination s'est tenue le même jour associant le coordonnateur de la gestion des risques, la directrice de la qualité, des risques et de l'évaluation et la directrice du pôle patient, attractivité, communication et qualité et a conduit à dresser les actions à mettre en œuvre dont notamment la préparation de la déclaration des EIG à destination de l'ARS avec une échéance au 15 ou 16 novembre, nécessitant des éléments complémentaires pour documenter cette déclaration obligatoire à l'ARS, conformément aux dispositions de l'article L1413-14 du Code de Santé Publique²¹.

²¹ "Tout professionnel de santé ou établissement de santé ou établissement et service médico-social ayant constaté une infection associée aux soins, dont une infection nosocomiale ou tout autre événement indésirable grave associé à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements, d'actes médicaux à visée esthétique ou d'actions de prévention doit en faire la déclaration au directeur général de l'agence régionale de santé.

Les professionnels de santé concernés analysent les causes de ces infections et événements indésirables.

Ces dispositions s'entendent sans préjudice de la déclaration à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé des événements indésirables liés à un produit mentionné à l'article L. 5311-1."

- [85] Cette réunion a été suivie par une réunion médicale pluriprofessionnelle coordonnée par le coordonnateur général des risques en présence des services concernés, le comité de sécurité du médicament, la pharmacovigilance et les acteurs chargés de la gestion des risques y compris des risques infectieux.
- [86] Le responsable de l'unité pharmaceutique de chimiothérapie oncologique a établi un rapport la 14 novembre 2016 concernant le contrôle de toutes les données de traçabilité internes à l'UPCO pour l'ensemble des patients concernés :
- Analyse pharmaceutique séniorisée, tracée et conforme des 5 prescriptions ;
 - Absence de non-conformité de paramétrage dans le logiciel Oncolog ou de fabrication de l'ensemble des 5 conditionnements (double contrôle par fabrication de la nature, quantité de médicament transférée dans le contenu final, contrôle de l'étiquetage final) ;
 - Absence d'anomalie de stockage de produit (rupture de la chaîne du froid etc.) ;
 - L'analyse des données de traçabilité des produits et la mise en quarantaine des flacons résiduels.
- [87] Deux saisies successives ont été effectuées par le CRPV de NANTES le 14 novembre 2016 à 16h03 puis à 18h30 du 2^{ème} et 3^{ème} cas de décès dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), avec enregistrement automatique au niveau de la plateforme de réception des signalements de l'ANSM.
- [88] Une dernière saisie est intervenue le 15 novembre 2016 à 14h37 concernant le 4^{ème} patient hospitalisé en réanimation, en cours de rétablissement, dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), avec enregistrement automatique au niveau de la plateforme de réception des signalements de l'ANSM.
- [89] A cette date, le CRPV de NANTES a ainsi procédé à la déclaration formelle de l'ensemble des effets indésirables graves dans les suites du protocole de chimiothérapie pré autogreffe type BEAC.
- [90] Suite aux échanges intervenus le 12 novembre entre le Directeur général et le Chef de service d'hématologie, ce dernier lui adresse le 15 novembre 2016 par courrier :
- Le compte rendu de la réunion de service du lundi 14 novembre ;
 - La justification d'utilisation du protocole BEAC avant autogreffe ;
 - Les observations (compte-rendu d'admission en hématologie) des 4 patients transférés en réanimation médicale suite à l'administration d'un conditionnement de type BEAC avant autogreffe ;
 - Les comptes-rendus d'hospitalisation en réanimation des 3 patients décédés dans les suites de ce conditionnement.
- [91] Ces documents comportent la description de chaque cas, l'histoire de la maladie, les antécédents, le bilan pré greffe et l'évolution pendant la période d'hospitalisation.
- [92] Le 16 novembre à 18h36, la directrice de la qualité, des risques et de l'évaluation adresse un mail d'alerte à l'appui de la déclaration d'événement indésirable grave (formulaire de déclaration externe des événements indésirables graves liés aux soins à la plateforme régionale de veille et de sécurité sanitaire) concernant la situation de 5 patients d'hématologie du CHU de Nantes.
- [93] Ce mail précise que *"des investigations internes ont été engagées en lien avec le coordonnateur des risques du CHU, afin d'établir les circonstances et les causes de ces événements en amont et au cours du parcours de ces patients. Elles concernent l'ensemble des secteurs ayant participé à la prise en charge des cinq patients. Des rapports circonstanciés sont en cours d'élaboration. Parallèlement, le CHU de Nantes a procédé aux déclarations externes de pharmacovigilance."*

Au regard de la gravité de la situation, de son caractère exceptionnel et des causalités complexes à identifier, il me semblait important de vous assurer de la totale transparence du CHU de Nantes face à cette situation".

- [94] Ce mail d'alerte a été suivi d'un mail d'information à 19h41 du Directeur général à la Directrice générale de l'ARS.
- [95] L'ARS informe le centre opérationnel de réception et de régulation des urgences sanitaires et sociales (CORRUS) le 17 novembre 2016 à 9h54 des 5 cas survenus au CHU de NANTES.
- [96] Une réunion médico-administrative organisée à l'initiative du Directeur général et du Président de la commission médicale d'établissement (CME) s'est tenue le 17 novembre 2016 et a conduit à engager, à la demande du Directeur général et du Président de CME :
- Une enquête administrative interne dont la coordination a été confiée au Directeur général adjoint et dont les conclusions étaient attendues pour le 30 novembre 2016 ;
 - Un signalement au Procureur de la République.
- [97] La mission a été informée que l'enquête administrative lancée le 17 novembre a été interrompue à l'annonce des deux inspections diligentées par la ministre.
- [98] Le signalement au Procureur de la République de NANTES, suite au décès des trois patients a été effectué le 17 novembre 2016.

6 LES PREMIERES CONSTATATIONS

6.1 Une gestion professionnelle des suites des EIG à souligner à plusieurs égards

- [99] Lors des premières investigations menées, la mission a relevé que les professionnels de l'établissement ont témoigné de leur volonté d'être des acteurs du système de signalement, en recherchant les causes immédiates et profondes de la survenue de ces complications graves et des décès. Ils se sont ainsi impliqués dans la gestion des suites et à toutes les étapes de la prise en charge des patients concernés par le protocole BEAC.
- [100] Ainsi, la mission n'a pas constaté de dysfonctionnement dans la chaîne de gestion et souligne une volonté partagée, de transparence et de réactivité de l'ensemble des acteurs impliqués.

6.2 Une absence de causes apparentes à ce stade des investigations de la mission

- [101] Les indications d'autogreffes ont été validées en comité d'autogreffes.
- [102] Un conditionnement par BEAC dans le cadre d'une autogreffe a été réalisé chez 5 patients présentant des lymphomes de haute malignité dans un service hématologie accrédité JACIE.
- [103] Les produits prescrits, préparés et administrés respectent le protocole.
- [104] L'utilisation des différents lots auprès des 5 patients ne permet pas d'en suspecter un à l'origine des 4 EIG.
- [105] A ce stade des investigations, la mission ne relève aucun écart permettant d'expliquer les 4 EIG et l'absence de EIG chez le patient témoin concernant :
- Les indications ;

- Les contre-indications ;
- Les prescriptions ;
- Les reconstitutions ;
- Les administrations ;
- Les surveillances.

- [106] La mission constate que les 4 EIG se sont manifestés sous forme d'une myocardite aigüe précoce. La seule autopsie pratiquée conclut à une myocardite immuno-allergique. Ni ce type ni ce taux de complication ne sont décrits dans la littérature internationale que la mission a pu obtenir.
- [107] La seule différence retrouvée à ce stade entre les 4 patients ayant eu une complication et le patient témoin concerne des traitements R-CHOP non reçus antérieurement par ce dernier.
- [108] Il est observé qu'il n'a été procédé à aucun nouveau conditionnement par BEAC hormis ceux déjà engagés pour ces 5 patients avant l'apparition de la 2^{ème} défaillance cardiaque.

7 QUELQUES PISTES A TRAVAILLER

- [109] A ce stade des investigations, la mission ne relève pas d'écarts au CHU de Nantes dans la prise en charge permettant d'expliquer ces 4 graves complications cardiaques ayant conduit à 3 décès dans les suites d'un BEAC, protocole réalisé et connu.
- [110] Elle observe que ces complications cardiaques interviennent après des cures par R-CHOP à moins d'un an.
- [111] Il a été rapporté à la mission, sans que celle-ci n'ait pu vérifier dans les délais impartis, que d'autres centres français avaient réalisé récemment des protocoles BEAC sans complications cardiaques ou décès rapportés.
- [112] La mission a été informée que l'European society for blood and marrow transplantation (EBMT), société savante européenne regroupant les services d'hématologie réalisant des greffes (autogreffe et allogreffe) dispose d'un registre des greffes réalisées dans les centres européens.
- [113] La mission estime qu'il est indispensable, sous un pilotage DGS/ANSM/INCa de :
- prolonger l'expertise conjointe hématologique et cardiologique sur les 5 dossiers en les comparant aux dossiers des protocoles BEAC réalisés dans d'autres centres français en 2016 ;
 - d'analyser les données du registre de l'EBMT concernant les protocoles BEAC et BEAM ;
 - tirer les conséquences des deux premiers points sur les impacts en termes d'approvisionnement et sur l'intégration des autogreffes dans le champ de compétences de l'ABM.
- [114] La mission va procéder dans les suites de ses premières constatations, en complément, à l'analyse des processus concernant la déclaration des événements indésirables graves, la pharmacovigilance et l'approvisionnement en melphalan.

Signataires du rapport

Hamid SIAHMED

Pr Daniel NIZRI

Dr Marie-Ange DESAILLY-CHANSON

LETTRE DE MISSION



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Le Ministre

Paris, le 18 NOV. 2016

CAB - DA/AP/Pég. D16-031740

Note
A l'attention de
Monsieur Pierre BOISSIER
Chef de l'Inspection générale des Affaires sociales

Objet : complications graves en chimiothérapie au CHU de Nantes

Le ministère a été informé le 17 novembre 2016 de la survenue de complications graves chez 4 patients traités pour lymphome par chimiothérapie intensive et autogreffe, dans le service d'hématologie adulte du CHU de Nantes. Trois de ces patients sont décédés les 10, 12 et 13 novembre.

Le caractère groupé de ces cas de complications en fait une situation inhabituelle. A ce jour, les causes de ces complications graves ne sont pas établies.

Je vous confirme que je vous demande de diligenter une mission d'inspection afin d'identifier les causes précises de ces complications graves et des décès, ainsi que sur l'organisation, les moyens et les conditions de réalisation de ces chimiothérapies.

Vous me présenterez vos premières conclusions sous sept jours à compter du 17 novembre, et un rapport définitif au plus tard le 31 décembre.

Marisol TOURAINE

LISTE DES PERSONNES RENCONTREES

CABINET DE LA MINISTRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE

M. Etienne CHAMPION, Directeur DE cabinet ;

Pr Djillali ANNANE, conseiller auprès de la Ministre en charge de l'innovation, de la recherche et de l'enseignement supérieur.

AGENCE REGIONALE DE SANTE DES PAYS DE LA LOIRE

Mme Cécile COURREGES

CENTRE HOSPITALOUNIVERSITAIRE DE NANTES

M. Philippe SUDREAU, directeur général ;

Pr Antoine MAGNAN, président de la commission médicale d'établissement (CME) ;

Pr Pascale JOLLIET, doyen, coordonnateur de vigilance, responsable du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ;

M. Jean-Claude VALLEE, coordonnateur général des soins ;

M. Hubert JASPARD, directeur général adjoint ;

Mme Marie LAPOSTOLLE, directeur du pôle patient, attractivité, communication, qualité ;

Pr Philippe MOREAU, chef de service hématologie ;

Pr Steven LE GOUILL, responsable médical secteur conventionnel 4^{ème} sud, service d'hématologie ;

Pr Philippe CHAMPIN, coordonnateur gestion des risques ;

Pr Didier LEPELLETIER, chef de service bactériologie hygiène, responsable du risque infectieux, coordonnateur suppléant gestion des risques ;

Mme Muriel LEGENDRE, directeur qualité, risques, évaluation ;

Mme Léa GUIVARCH, directeur de proximités, référente pour l'hématologie ;

M. Benjamin LAPOSTOLLE, directeur de proximité, référent pharmacie ;

Pr Jean REIGNIER, chef de service de réanimation ;

Dr Anne-Lise RUELLAN, pharmacien au CRPV ;

Dr Patrick THOMARE, chef de service pharmacotechnie unité de pharmacie clinique oncologique (UPCO) ;

Dr Thomas GASTINE, praticien hospitalier, secteur conventionnel 4^{ème} sud, service d'hématologie ;

Dr Anne LOK, chef de clinique assistant, secteur conventionnel 4^{ème} sud, service d'hématologie ;

Mme Catherine LOISEAU, cadre de supérieur de santé, pôle hospitalo-universitaire 1, cancérologie - immuno-intervention-transplantation - digestif - nutrition ;

Mme Arlette BALLIGNAND, cadre de santé, secteur conventionnel 4^{ème} sud, service d'hématologie ;

Mme Laurence HALNA, directrice des soins ;

Mme Laurence MORDELET, cadre de santé pharmacotechnie unité de pharmacie clinique oncologique (UPCO) ;

Mme Aurélie FERRE, ingénieur qualité, pharmacotechnie unité de pharmacie clinique oncologique (UPCO) ;

Dr Claire TOQUET, MCU-PH, service d'anatomie et cytologie pathologiques ;

Pr Jean-Noël TROCHU*, chef du pôle hospitalo-universitaire PHU 2: institut du thorax et du système nerveux ;

Dr Marie-Dominique LECOLIER : praticien hospitalier, UPCO ;

Dr Clémentine FRONTÉAU : assistant spécialiste, UPCO.

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Pr Norbert IFRAH, président.

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

Pr Benoît VALLET, directeur général ;

M. Thierry PAUX, faisant fonction de sous-directeur, sous-direction de la veille et de la sécurité sanitaire.

PERSONNALITES QUALIFIEES

Pr Thibaud DAMY*, cardiologue, Hôpital Henri-Mondor Créteil, AP-HP ;

Pr Jean-Yves CAHN*, chef du service d'hématologie, CHU de Grenoble ;

Pr Jean-Paul VERNANT, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP.

* par téléphone